JORNADAS DEL CENTENARIO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA – INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
JORNADA SLIPE

14 de abril del 2011 – Buenos Aires

Prevención de infecciones en huéspedes especiales

Infección por *Streptococcus agalactiae* en recién nacidos. ¿Qué logros alcanzamos y qué nos falta?

Dr. Alejandro Ellis

Médico Infectólogo Infantil del Sanatorio Mater Dei y CEMIC
Pro-Secretario del Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría
Prof. Adjunto de Epidemiología - Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral
aellis@fibertel.com.ar

Definición del problema

- **Sepsis precoz:** Del nacimiento a los 6 días. El 80-90% ocurre dentro de las 24 horas.
  Manifestaciones clínicas: sepsis sin foco evidente (25-40%), neumonía (35-55%), meningitis (5-15%)
  Letalidad: 5-10% (con óptima atención médica)

- **Sepsis tardía:** 7 a 90 días. Media de 3° a 4° semanas de vida. Manifestaciones clínicas: bacteriemia, meningitis (40%), artritis-osteomielitis, adenitis y celulitis.
  Letalidad: 2 al 6% de los casos.

- **Sepsis muy tardía:** mayor a 90 días. Asociado con prematuros extremos hospitalizados, pacientes VIH u otra inmunosupresión. Letalidad: baja.

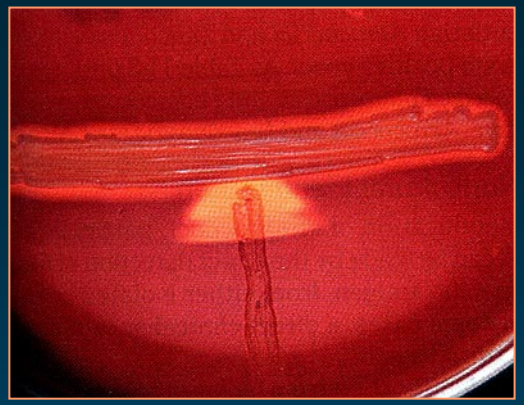
Magnitud del problema

- La sepsis neonatal es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, cada año, aprox. 30.000.000 de recién nacidos son afectados y de ellos 1 a 2 millones fallecen.

- Incidencia varía según región geográfica
  - ✓ Asia: 7,1 a 38 por mil nacidos vivos
  - ✓ África: 6,5 a 23 por mil nacidos vivos
  - ✓ América del Sur y Caribe: 3,5 a 8,9 por mil nacidos vivos
  - ✓ Estados Unidos y Australia: 1,5 a 3,5 por mil nacidos vivos

Afroza S. Mymensingh Medical Journal, Dhaka, v. 15:108-114, 2006
Silveira Castellano Filho D. HU Revista vol. 34: 127-134,2008

S. agalactiae en la embarazada y su importancia en la prevención de la sepsis neonatal precoz



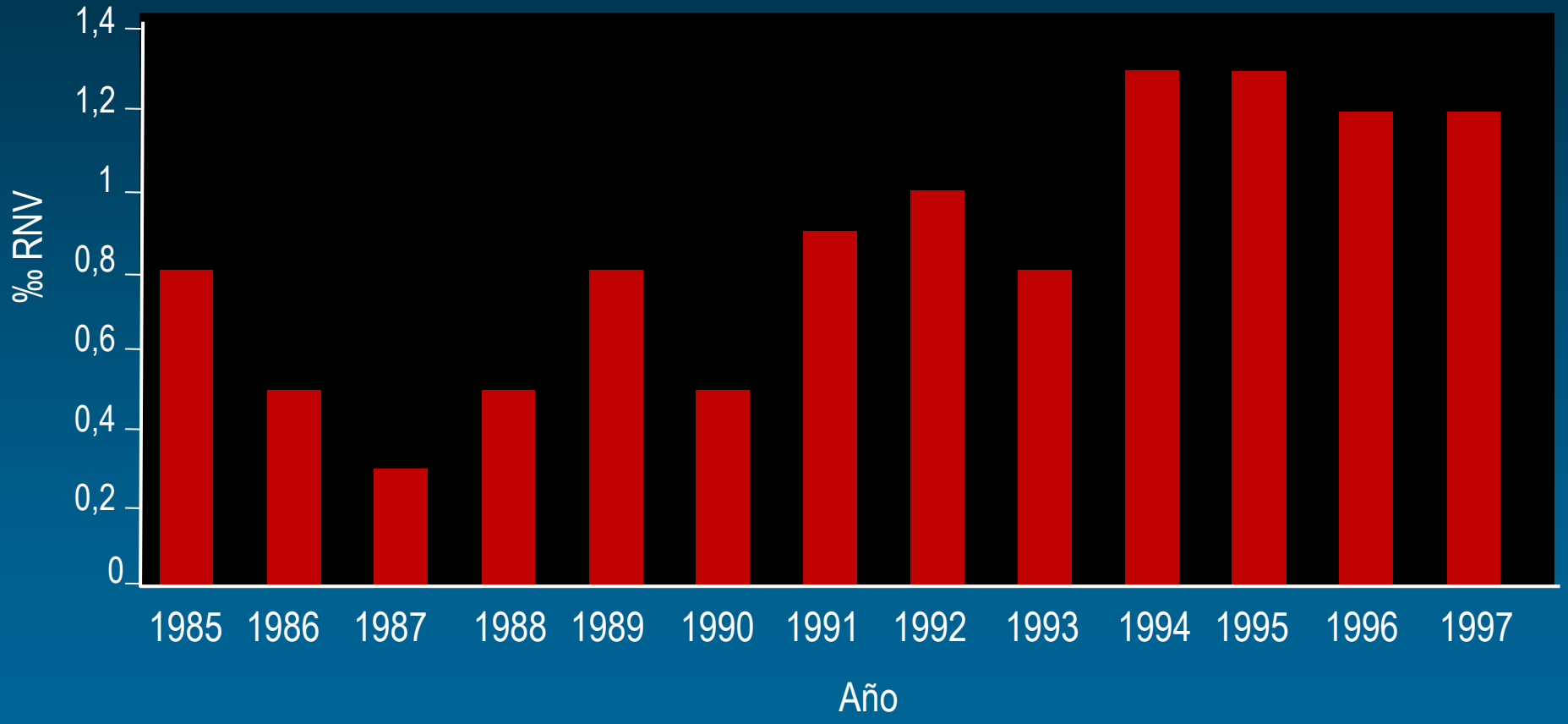
- *S. agalactiae* o Streptococcus beta hemolítico grupo B se convirtió en la década de 1970-1980 en el principal causante de sepsis y meningitis neonatal precoz.
- En 1983 Boyer demostró la posibilidad de prevenir infección con profilaxis antibiótica intraparto.
- La adopción de medidas de profilaxis fue controvertida hasta la publicación de las recomendaciones del CDC en 1996.

Factores de riesgo para transmisión del *S. agalactiae* al recién nacido

- Corioamnionitis
- Bacteriuria por *Streptococcus agalactiae* en embarazo actual
- Colonización rectovaginal materna
- Parte de pretérmino (edad gestacional menor a 37 semanas)
- Fiebre materna durante trabajo de parto (≥38 °C)
- Antecedentes de recién nacido con sepsis precoz por *Streptococcus agalactiae*
- Periodo de latencia entre ruptura prolongada de membranas y parto prolongado (≥ 18 horas)

ACOG-1992

Incidencia anual de bacteriemias por *Streptococcus agalactiae* (HMIRS 1985-1997)



Sarubbi M.A et al. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2000, 19:52-59

Estimación del riesgo de muerte en recién nacidos con bacteriemia precoz por análisis univariado (HMIRS 1985-1997)

N=66

Factor de riesgo	OR (IC 95%)	p	S % (IC 95%)	E % (IC 95%)	LR + % (IC 95%)	LR -% (IC 95%)
Peso al Nacer < 2.200 g	14,4 (3,28-69,8)	< 0,001*	76,5 (49,7-92,1)	81,6 (67-90)	4,16 (2,1-7,9)	0,28(0,12-0,68)
Edad Gestacional ≤37 s	17,0 (3,07-123,7)	< 0,001*	98,2 (62-97)	69 (54-81)	2,88 (1,8-4,5)	0,17 (0,04-0,63)
Hipertensión Pulmonar	6,35 (1,64-25,6)	< 0,005**	58,8 (33-80)	81,6 (67-90)	3,19 (1,5-6,5)	0,50 (0,28-0,90)
Shock	66 (9,7-597,7)	< 0,001**	88,2 (62-97)	89,8 (77-96)	8,65 (3,7-20)	0,131 (0,03-0,48)
Hipotonía	18,7 (3,3-137,3)	< 0,001*	88,2 (62-97)	71,4 (56-82)	3,08 (1,9-4,9)	0,16 (0,04-0,06)
Distensión abdominal	6,75 (1,33-36,4)	< 0,011**	37,5 (16-64)	91,8 (79-97)	4,6 (1,4-14)	0,68 (0,46-10)
ARM > 48 hs	121 (6,68-)	< 0,001**	100 (75-99)	79 (64-89)	4,8 --(2,7-8,3)	--

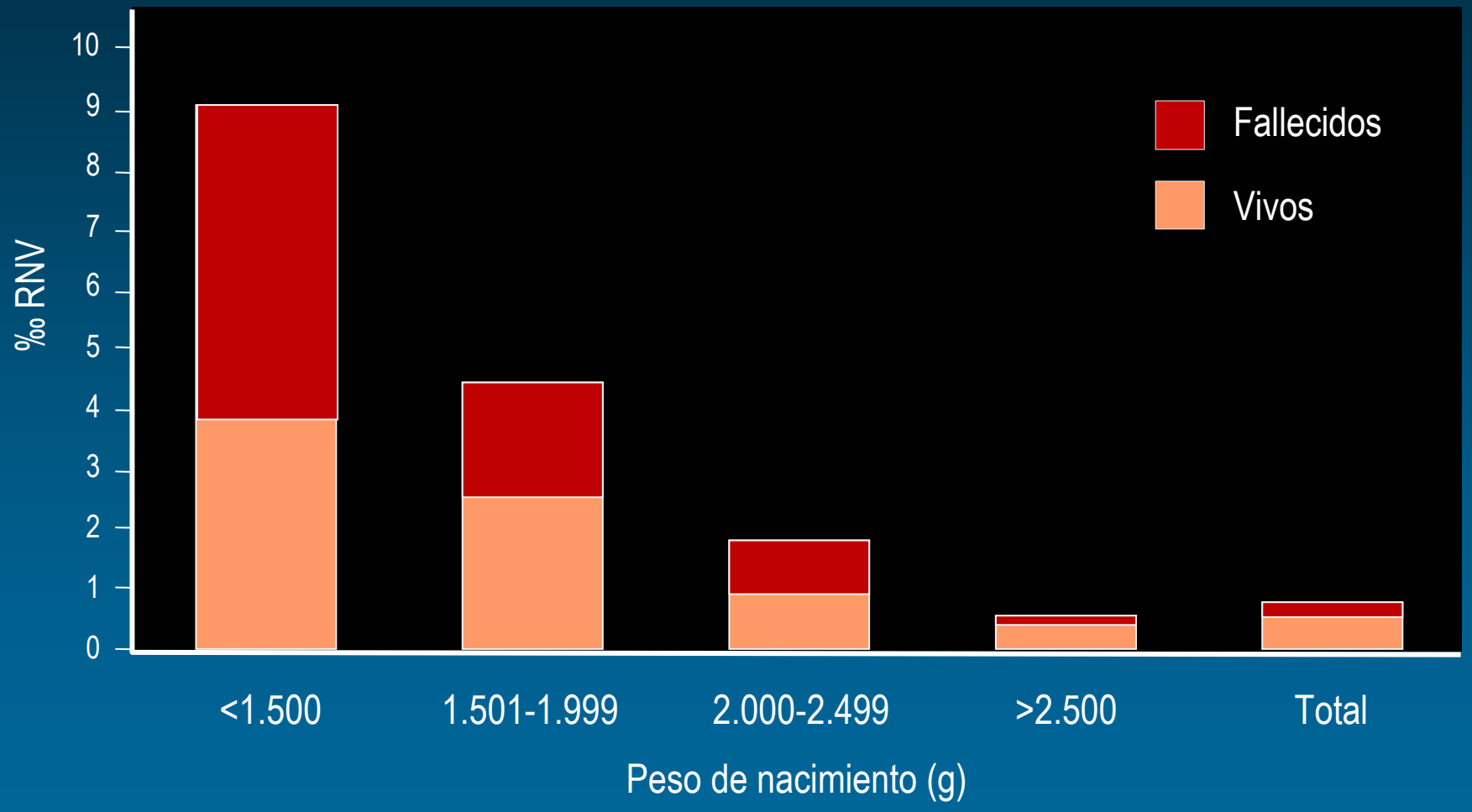
* Chi cuadrado
** Prueba exacta de Fisher

S: Sensibilidad
LR+: Likelihood Ratio positivo

E: Especificidad
LR-: Likelihood Ratio negativo

Sarubbi M.A et al. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2000, 19:52-59

Incidencia y letalidad de bacteriemias precoces según peso al nacer (HMIRS 1985-1997)



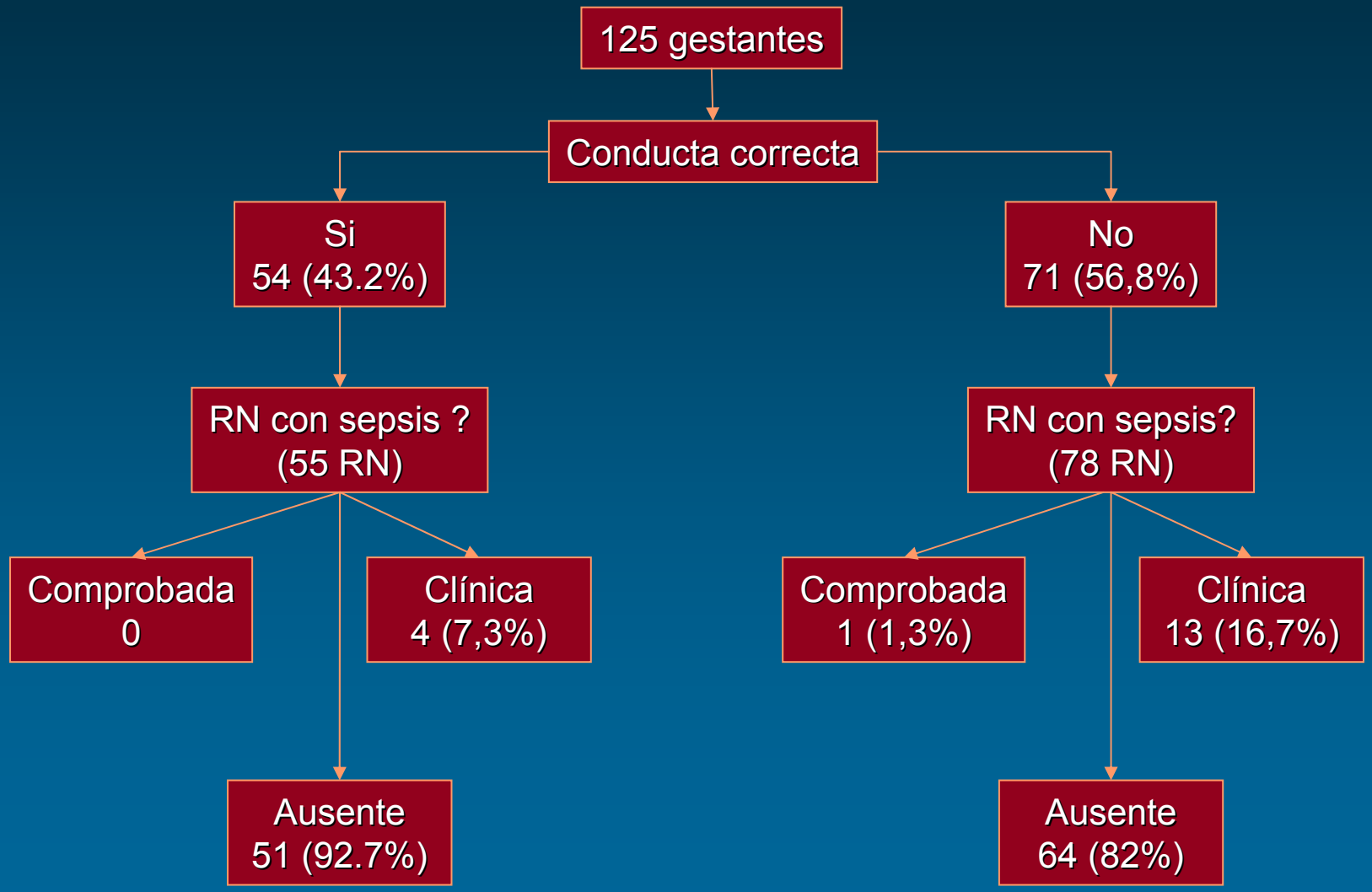
Sarubbi M.A et al. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá 2000, 19:52-59

Indicaciones de profilaxis intraparto para prevenir enfermedad perinatal por SGB siguiendo el tamizaje universal en cultivo rectovaginal realizado entre las 35 y 37 semanas de gestación de todas las mujeres embarazadas

Con indicación de profilaxis intraparto	Sin indicación de profilaxis intraparto
Bacteriuria por *S. agalactiae* en embarazo actual (no es necesario complementar con cultivo rectovaginal a las 35 a 37 semanas de gestación)	Antecedentes de embarazo previo con cultivo rectovaginal positivo
Colonización por *S. agalactiae* desconocida dentro de 6 semanas previas al parto asociado a: - Edad gestacional menor a 37 semanas sin cesárea electiva -RPM ≥18 horas previo al parto - Temperatura materna ≥38 °C sin evidencia de corioamnionitis	Cesárea electiva sin trabajo de parto ni rotura prematura de membranas (sin importar resultado cultivo *S. agalactiae*)
Cultivo rectovaginal positivo para *S. agalactiae* tomado entre las 35 a 37 semanas de gestación	Cultivo rectovaginal tomado entre las 35 y 37 semanas de embarazo actual negativo para *S. agalactiae* (sin importar factores de riesgo)
Antecedentes de recién nacido con enfermedad invasiva por *S. agalactiae*	

CDC-Revisión de las Guías de prevención 2002.

Profilaxis antibiótica materna intraparto y evolución clínica neonatal



Natalie Del-Vecchio L. Costa et al. Rev Paul Pediatr 2010;28(2):155-61

Cumplimiento de las recomendaciones de los CDC para la administración de quimioprofilaxis en pacientes embarazadas colonizadas por *Streptococcus agalactiae* en el Instituto Nacional de Perinatología (2002-2006)

Criterio	Adecuado	Inadecuado	P
Cultivo cervicovaginal entre las semanas de gestación 35 a 37 (n=178)	53 (29.7)	125 (70.2)	< 0.05
Tratamiento a pacientes con bacteriuria (n=109)	54 (49.5)	55 (50.4)	NS
Uso de clindamicina en pacientes alérgica (n=6)	6 (100)	0	< 0.05
Uso de ampicilina o penicilina como profilaxis (n=53)	50 (94.3)	3 (5.6)	< 0.05
Profilaxis con fiebre materna (n=10)	1 (10)	9 (90)	< 0.05
Profilaxis intraparto en mujeres con bacteriuria (n=96)	18 (18.7)	78 (81.2)	< 0.05
No dar tratamiento antimicrobiano con cultivo positivo antes de las 36 semanas (n=125)	28 (22.4)	97 (77.6)	< 0.05

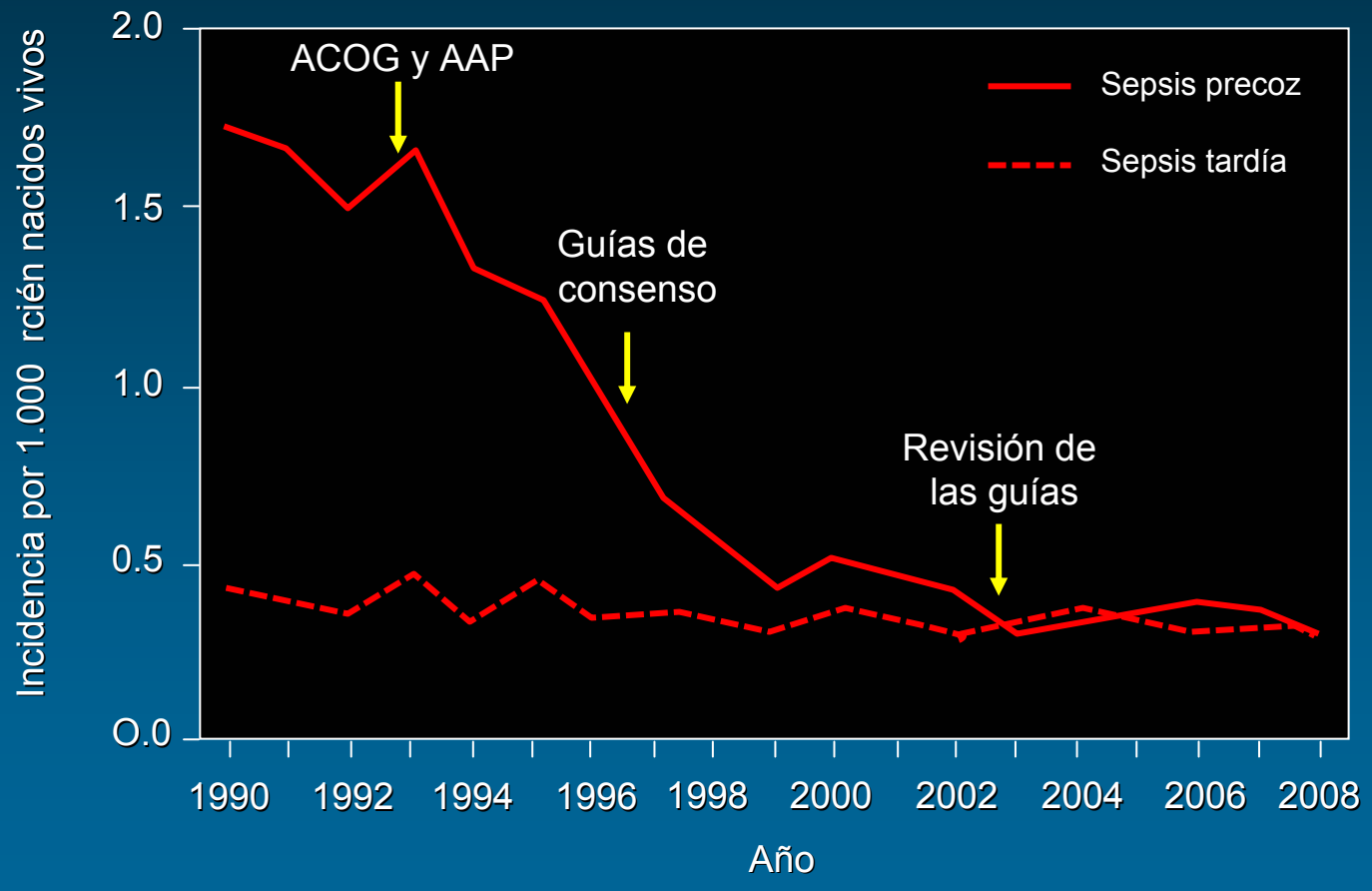
Jesús Reyna-Figueroa M et al. Salud Pública de México , vol 50, n° 2, marzo-abril 2008

Características de los productos de madres colonizadas con *S. agalactiae* en el Instituto Nacional de Perinatología, de acuerdo con el cumplimiento de los criterios para la administración de quimioprofilaxis de los CDC (2002-2006)

Resultado neonatal	Tratamiento adecuado (74)	Tratamiento inadecuado (179)	P
Muerte neonatal	**0**	**10 (5.5)**	**< 0.05**
Sepsis	**1 (1.3)**	**13 (7.2)**	**< 0.05**
Dificultad respiratoria	5 (6.7)	8 (4.4)	NS
Ictericia	1 (1.3)	6 (3.3)	NS
Hipoglucemia	**0**	**4 (2.2)**	**< 0.05**
Sano	67 (90.5)	146 (81.5)	< 0.05

Jesús Reyna-Figueroa M et al. Salud Pública de México , vol 50, n° 2, marzo-abril 2008

Incidencia de sepsis neonatal precoz y tardía por *S. agalactiae.* Vigilancia activa en áreas seleccionadas, 1990-2008 y acciones relacionadas para la prevención de infección



MMWR November 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-10

Prevención de sepsis perinatal por *S. agalactiae* Revisión de las guías CDC, 2010

- Recomendaciones ampliadas en métodos de laboratorio para la identificación de *S. agalactiae*.
- Urocultivos que requieren ≥ 10^4 UFC para considerar profilaxis periparto
- Algoritmos para la pesquisa y profilaxis intraparto en mujeres con niños de término o pretérmino con rotura de membranas.
- Cambios en las dosis de penicilina
- Actualización en regímenes de profilaxis en mujeres alérgicas a penicilina
- Revisión del algoritmo en el abordaje de los recién nacidos con respecto al riesgo de sepsis por *S. agalactiae*

Estrategias de prevención alternativas

Vacunas

- **Objetivo:** vacuna universalmente efectiva, segura, con inmunogenicidad adecuada, duradera y capaz de prevenir la mayoría de las infecciones neonatales tanto precoces como tardías.

Vacunas de polisacáridos conjugada

- Serotipos Ia, Ib, II, III
  - ✓ Conjugadas con toxoide tetánico
  - ✓ Conjugada con la sub-unidad recombinante de la toxina B del cólera.
  - ✓ Con mutación del toxoide de la difteria (CRM 197)
- Desventajas: no hay protección cruzada contra diferentes serotipos.
- Ensayos clínicos en una vacuna bivalente contra serotipos II y III.

Vacunas con proteínas del *Streptococcus agalactiae*

De las 314 proteínas estudiadas, muy pocas son inmunogénicas.

- C5a peptidasa (serin-proteasa) conjugada con PSC-serotipo VI. Beneficio adicional: tiene gran capacidad opsónica.
- Componente β de la proteína C conjugada con polisacárido III.
- Proteína Sip (surface immunogenic protein)

Estas últimas:

a) Identificadas en todos los serotipos.

b) Reconocidas por los anticuerpos.

c) Pueden dar protección cruzada contra varios serotipos.

Conclusiones

La inmunización ofrece numerosas ventajas por sobre la profilaxis como método de prevención de la sepsis por *S. agalactiae*.

- Es menos invasiva.
- No requeriría nuevas dosis en cada embarazo.
- No se relaciona con la resistencia antibiótica.
- Potencial prevención de la sepsis neonatal precoz y tardía.

Preguntas pendientes

- Aceptabilidad de una vacuna dirigida prioritariamente a mujeres embarazadas.
- Momento de aplicación: ¿3° trimestre?
- ¿Vacunación en las adolescentes?
- Alcance de serotipos de las nuevas vacunas.
- No hay hoy en perspectiva la vacuna ideal, a pesar de los logros obtenidos.
- Aún con la vacuna licenciada en el mercado, ¿Cuánto tiempo nos llevará su incorporación en los calendarios de Latinoamérica?

Vacunas incorporadas. Diferenciales según algunos países de Latinoamérica

Argentina

- Hepatitis A 2005
- Vacunas en el adolescente 2003-2009

Bolivia

- Rotavirus (GAVI) 2008

Brasil

- Rotavirus 2006
- PHiD-CV 2010
- Meningococo C 2011

Uruguay

- Varicela 1999
- Hepatitis A 2008
- PCV-13 2010

Costa Rica

- Estrategia de capullo para *B. pertussis*, Rotavirus y PCV-13

Muchas gracias por su atención!